

#6

Atty. Docket No. KIK01 P-319  
Express Mail No. EL545347385US

jc682 U.S. PTO  
09/533150  
03/23/00

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Kimihiro Yamashita  
For : METHOD FOR CONTROLLING ORGANISMS AND MATERIALS  
THEREFOR, METHOD FOR SELECTIVE ADSORPTION OF  
PROTEINS AND MATERIAL THEREFOR, CEMENT MATERIAL  
AND BIOMATERIAL

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

CLAIM OF PRIORITY

Applicant hereby claims the priority benefits under the provisions of 35 U.S.C. §119, basing said claim of priority from Japan Patent Application Serial No. 11-77089, filed March 23, 1999 and on Japan Patent Application Serial No. 2000-3545, filed January 12, 2000.

In accordance with the provisions of 35 U.S.C. §119 and 37 CFR §1.55(a), certified copies of the above listed Japan patent application is attached.

Respectfully submitted,

KIMIHIRO YAMASHITA

By: Price, Heneveld, Cooper,  
DeWitt & Litton

March 23, 2000  
Date

Gunther J. Evanina  
Gunther J. Evanina  
Registration No. 35 502  
695 Kenmoor, S.E.  
Post Office Box 2567  
Grand Rapids, Michigan 49501  
(616) 949-9610

GJE/daw

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1 9 9 9 年    3 月 2 3 日

出 願 番 号

Application Number:

平成 1 1 年特許願第 0 7 7 0 8 9 号

出    願    人

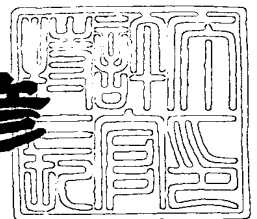
Applicant (s):

山下   仁大

2 0 0 0 年    2 月 2 5 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号    出証特 2 0 0 0 - 3 0 1 1 4 5 7

【書類名】 特許願

【整理番号】 P990323-01

【提出日】 平成11年 3月23日

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都八王子市南大沢 1 - 2 2 - 1 3 - 8 0 1

    【氏名】 山下 仁大

【特許出願人】

    【識別番号】 597078695

    【氏名又は名称】 山下 仁大

【代理人】

    【識別番号】 100077872

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 平山 洲光

【代理人】

    【識別番号】 100075188

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 菊池 武胤

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 059031

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体制御方法とその材料、タンパク等の選択吸着方法とその材料、セメント材料、及び生体材料

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 セラミックスを分極処理してなるセラミックス表面のN面側又はP面側において細胞、バクテリア、ウイルス、菌類等の生体を増殖、減退、活性化又は不活性化等の制御をすることを特徴とする生体制御方法。

【請求項 2】 請求項 1 に記載の生体制御方法において、セラミックスが、ヒドロキシアパタイトセラミックス、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスのいずれか、又はその組合せからなることを特徴とする生体制御方法。

【請求項 3】 請求項 1 又は 2 に記載の生体制御方法において、セラミックスが粉体又はコーティング膜からなることを特徴とする生体制御方法。

【請求項 4】 セラミックス表面のN面側又はP面側において細胞、バクテリア、ウイルス、菌類等の生体を増殖、減退、活性化又は不活性化等の制御をするべくセラミックスを分極処理してなることを特徴とする生体制御材料。

【請求項 5】 請求項 4 に記載の生体制御材料において、セラミックスが、ヒドロキシアパタイトセラミックス、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスのいずれか、又はその組合せからなることを特徴とする生体制御材料。

【請求項 6】 請求項 4 又は 5 に記載の生体制御材料において、セラミックスが粉体又はコーティング膜からなることを特徴とする生体制御材料。

【請求項 7】 分極処理してなるセラミックス上のN面、O面、P面の吸着特性の違いを利用して薬剤、栄養剤、タンパク等の選択吸着を行うことを特徴とするタンパク等の選択吸着方法。

【請求項 8】 分極処理したセラミックス表面の N 面、O 面、P 面の吸着特性の違いを利用して薬剤、栄養剤、タンパク等の選択吸着を行うべくセラミックスを分極処理してなることを特徴とするタンパク等の選択吸着材料。

【請求項 9】 請求項 8 に記載の選択吸着材料において、セラミックスが、ヒドロキシアパタイトセラミックス、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスのいずれか、又はその組合せからなることを特徴とするタンパク等の選択吸着材料。

【請求項 10】 分極処理してなるセラミックスの粉体からなる骨補填用、歯科用等のセメント材料。

【請求項 11】 請求項 10 において、セメント材料が針状の粉体からなることを特徴とするセメント材料。

【請求項 12】 請求項 10 又は 11 に記載のセメント材料において、セラミックスが、ヒドロキシアパタイトセラミックス、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスのいずれか、又はその組合せからなることを特徴とするセメント材料。

【請求項 13】 生体親和性のセラミックスを水蒸気雰囲気内で 300～700℃の状態に分極処理してなる生体材料。

【請求項 14】 生体親和性のセラミックスを水蒸気雰囲気内で 120～4000V/cm の電圧で分極処理してなる生体材料。

【請求項 15】 請求項 13 又は 14 に記載の生体材料において、セラミックスが、ヒドロキシアパタイトセラミックス、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスのいずれか、又はその組合せからなることを特徴とする生体材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、分極してなるセラミックスに関し、細胞、バクテリア等の生体を増殖、減退、活性化又は不活性化等の制御をすることを特徴とする生体制御方法とその材料に関する。

また、本発明は、分極処理したセラミックス表面の吸着特性の違いを利用してタンパク等の選択吸着を行うタンパク等の選択吸着方法とその材料に関する。

また、本発明は、分極処理してなるセラミックスの粉体からなる骨補填用、歯科用等のセメント材料に関する。

【0002】

【従来の技術】

分極処理してなる生体親和性のセラミックスに関しては、特開平 10-324584 号公報に記載のように、無機材料として歯骨の補強、又は歯骨の代替としての歯骨材に適用して、骨類似結晶の成長速度を促進することは、発明者等によって既に提案されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、更にその利用分野を、生体細胞や組織の増殖、活性化、培養、抗菌等のように、医歯学、生化学的用途に広げる生体制御方法とその材料、タンパク等の選択吸着方法とその材料、骨補填用、歯科用等のセメント材料等を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、請求項 1 に記載の通り、セラミックスを分極処理してなるセラミックス表面の N 面側又は P 面側において細胞、バクテリア、ウイルス、菌類等の生体を増殖、減退、活性化又は不活性化等の制御をすることを特徴とする生体制御方法を提供しようとするものである。

また、本発明は、請求項 1 に記載の生体制御方法において、セラミックスが、

ヒドロキシアパタイトセラミックス、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスのいずれか1つ、又はいずれかの組合せからなることを特徴とする生体制御方法を提供しようとするものである。

## 【0005】

また、本発明は、請求項1又は2に記載の生体制御方法において、セラミックスが粉体又はコーティング膜からなることを特徴とする生体制御方法を提供しようとするものである。

また、本発明は、セラミックス表面のN面側又はP面側において細胞、バクテリア、ウイルス、菌類等の生体を増殖、減退、活性化又は不活性化等の制御をするべくセラミックスを分極処理してなることを特徴とする生体制御材料を提供しようとするものである。

また、本発明は、請求項4に記載の生体制御材料において、セラミックスが、ヒドロキシアパタイトセラミックス、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスのいずれか、又はその組合せからなることを特徴とする生体制御材料を提供しようとするものである。

## 【0006】

また、本発明は、請求項4又は5に記載の生体制御材料において、セラミックスが粉体又はコーティング膜からなることを特徴とする生体制御材料を提供しようとするものである。

セラミックスを分極処理してなるセラミックス表面のN面側には、骨芽細胞が増殖し骨形成が迅速に行われるため、分極処理してなるセラミックスの粉体やセラミックスコーティング膜を骨充填材や人工骨に施すことにより、骨修復が迅速に行われることとなり、また、チタン等の金属やポリマーの表面を生体親和性の

セラミックで被覆した整形外科や歯科用のインプラント材を分極処理して用いることにより、同様に、分極処理してなるセラミックス表面のN面側には、骨芽細胞が増殖し骨形成が迅速に行われ修復機能が增大する。

## 【0007】

図1は、その原理図を示すもので、分極処理してなるセラミックス表面のN面側には、生体内の細胞が骨形成無機イオン及びタンパクを引き連れて吸着し、長期間の埋入により新骨が形成される。この理由は現在のところ不明であり、細胞の遺伝子レベルの性質によるのか、細胞の表面タンパクの性質によるのか、細胞内の性質によるのか、或いは、他の理由によるのか等、現在鋭意研究中である。

また、生体内において、分極処理してなるセラミックス表面のN面は、生体細胞や組織を誘導し、生体細胞、免疫細胞、リンパ球が増殖し、細胞組織や神経細胞が活性化し、種々の組織や細胞を再生、増殖することができる。従って、従来のポリマーやガラス製の細胞培養器では材質の溶出等の問題があったが、これに生体親和性のセラミックスのコーティング膜を施し、分極したものをを用いることにより、増殖促進効果の高い細胞及び組織培養器材とすることができる。

## 【0008】

また、分極処理してなるセラミックス表面のN面は、バクテリア又はウイルスを誘導し、増殖し、活性化することができるから、増殖促進効果の高いバクテリア又はウイルスの培養器材とすることができる。

また、分極処理してなるセラミックス表面のP面側においては、バクテリア、ウイルス、菌類等は、減退又は不活性化するから、また、菌類等の種類によっては逆の挙動を示すものもあるから、分極処理してなるセラミックス表面のP面とN面を使い分けて、抗菌食器や種々の抗菌器材を製作することができる。

図2は、抗菌性のモデルを示す図で、分極処理してなるセラミックス表面のP面側においては、バクテリアと共に塩素イオンが吸着し、塩素イオンによってバクテリアが死滅して抗菌性を発揮する。

## 【0009】

また、本発明は、分極処理してなるセラミックス上のN面、O面、P面の吸着特性の違いを利用して薬剤、栄養剤、タンパク等の選択吸着を行うことを特徴と



するタンパク等の選択吸着方法を提供しようとするものである。

また、本発明は、分極処理したセラミックス表面のN面、O面、P面の吸着特性の違いを利用して薬剤、栄養剤、タンパク等の選択吸着を行うべくセラミックスを分極処理してなることを特徴とするタンパク等の選択吸着材料を提供しようとするものである。

#### 【0010】

また、本発明は、請求項8に記載の選択吸着材料において、セラミックスが、ヒドロキシアパタイトセラミックス、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスのいずれか1つ、又はその組合せからなることを特徴とするタンパク等の選択吸着材料を提供しようとするものである。

#### 【0011】

分極処理してなるセラミックスの表面には、N面とP面とその境界の極性のないO面とが存在するから、N、O、Pの各面の吸着特性の違いを利用して薬剤、栄養剤、タンパク等の選択吸着を行うことができ、或る溶液に含浸又は組織に埋入することにより、各面に異なる薬剤、栄養剤、タンパク等を吸着させて選別できると共に、特定の薬剤等の存在を検出するセンサーとして用いることができる。

このように、本発明は、上記の通り、セラミックスを分極処理してなるセラミックス表面のN面側又はP面側において細胞、バクテリア、ウイルス、菌類等の生体を増殖、減退、活性化又は不活性化等の制御をすることができると共に、分極したセラミックスに蓄えられた分極エネルギーの大小、セラミックスの種類等によって、採用する分極セラミックスを適宜に選択して、目的にあった生体制御を行うことができる。

なお、本発明で生体制御とは、細胞、バクテリア、ウイルス、菌類等の生体を増殖、減退、活性化又は不活性化等の制御をすることを意味する。

#### 【0012】

また、本発明は、分極処理してなるセラミックスの粉体からなる骨補填用、歯科用等のセメント材料を提供しようとするものである。

分極処理してなるセラミックスの粉体は、化学反応性が高いから、従来の歯科用セメントや整形外科用セメントよりも迅速に硬化し、且つ、高強度である。従って、分極処理してなるセラミックスの粉体を単独、若しくは従来のセメント材料等に混合して使用することによって、迅速に硬化し、且つ、高強度の優れたセメント材料を提供することができることとなる。

また、本発明は、請求項 10 において、セメント材料が分極処理してなるセラミックスの針状の粉体からなることを特徴とするセメント材料を提供しようとするものである。

針状のセラミックス粉体は、その形状が細長い分だけからみが良くなるから、歯科用セメントや整形外科用セメントとして補強効果の高いセメント材料となる。

#### 【 0 0 1 3 】

針状のセラミックス粉体は、例えば、バイオミメティック (biomimetic coating) 法によって、チタン、アルミニウム等の金属の傷を与えた面に形成される。その理由は、不明であるが、おそらく傷を与えた面が不安定な状態にあるからアパタイト層にならず針状になると考えられる。

基板上にセラミックスをコーティングする方法は、プラズマスプレー (plasma spray) 法、スパッタリング (sputtering) 法、電気泳動法 (electrophoretic deposition followed by sintering)、ディップコーティング (dip-coating) 法、コンポジットコーティング (functionally gradient composite coating) 法等があるが、バイオミメティック法は、骨が生体内で整形される原理を利用して種々の基板にアパタイトコーティングを施す方法である。pH を 7.25、イオン濃度を人の体液のほぼ等しく調整した 36.5°C の溶液 (疑似体液) 中に、基板と一緒にカルシウムとシリカを主成分とするガラスを 1 乃至 4 日間浸すと、ガラスから溶出したケイ酸イオンが基板表面に付着し、溶液中のカルシウムイオンとリン酸イオンを取り込んでアパタイト層を形成することができる。この方法によって、金属やセラミックス、高分子合成樹脂の表面にアパタイトを

コーティングすることができる。

【0014】

また、本発明は、請求項13又は14に記載のセメント材料において、セラミックスが、ヒドロキシアパタイトセラミックス、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスのいずれか、又はその組合せからなることを特徴とするセメント材料を提供しようとするものである。

また、本発明は、生体親和性のセラミックスを水蒸気雰囲気内で300～700℃の状態、120～4000V/cmの電圧で分極処理してなる生体材料を提供しようとするものである。

【0015】

300℃以下でも、120V/cm以下でもセラミックスを分極処理することは十分にできるが、分極に時間が掛かり、セラミックス中に蓄えられるエネルギーが少ない。また、700℃以上、4000V/cm以上でも分極処理は可能であるが、セラミックス中に蓄積されずに電流として流出することによりセラミックス中に蓄えられるエネルギーが少なくなる。従って、300～700℃の状態、又は、120～4000V/cmの電圧で、分極処理してなる生体材料が、分極処理時間と、蓄積エネルギーの関係で好ましいこととなる。

これらの分極条件は、分極すべきセラミックスの材質によって種々に異なる条件が最適条件となるが、この最適条件は、個々のセラミックスにつき通常の実験的手法を繰り返すことにより得られるところである。

【0016】

また、本発明は、請求項13に記載の生体材料において、セラミックスが、ヒドロキシアパタイトセラミックス、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスのいずれか1

つ、又はそのいずれかの組合せからなることを特徴とする生体材料を提供しようとするものである。

なお、上記のストロンチウム水酸アパタイトセラミックスの合成と、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックスの合成は、湿式合成した粉体を、格子 $\text{OH}^-$ を蒸発させないように、例えば、 $1200^\circ\text{C}$ で1乃至5時間、水蒸気中で加熱焼結させる方法で作製に成功した。

なお、固溶とは、構造を壊さないで混合すること、又は混合した状態のことを意味する。

【0017】

#### 【実施例】

以下図示する実施例に基づいて本発明を詳細に説明する。

図3乃至図5は、分極処理したヒドロキシアパタイト( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )セラミックスを、成犬ビーグルの骨髓中に3日間埋入したときの生体組織反応を示すもので、図3は200倍したもので、前記ヒドロキシアパタイトセラミックス1のN面2に新生骨3が形成されており、P面4には出血が見られる。

図4は、400倍した他のP面4を示し、P面から離れたところに新生骨3が形成され、P面の近くには、細胞質が細長い結合組織様の細胞5が並んでいるのが見られる。

図5は、400倍した他のN面2を示し、N面2に接して新生骨3が認められる。N面2に接している単層の細胞は、骨芽細胞6と考えられる。7は骨髓、1はセラミックスがあったところである。

図6は分極処理したチタン酸バリウムセラミックス8を成犬ビーグルの骨髓6内に7日間埋入したときの生体組織反応を200倍して示すもので、N面2に沿って凹凸状に見える新生骨3が認められるのに対して、P面4には殆ど見られない。9は皮質骨である。

【0018】

図7、図8は生体臓器(成犬ビーグルの肝臓)内に分極処理したチタン酸バリウムセラミックス8を7日間埋入したときの生体組織反応を400倍にして示す

もので、図7においてN面2に増殖細胞10が形成されているのが認められると共に、図8において、P面にも結合組織様の細胞5が出ているのが認められる。11は肝臓組織である。

図9は生体臓器（成犬ビーグルの筋）内に分極処理したチタン酸バリウムセラミックス8を7日間埋入したときの生体組織反応を200倍にして示すもので、N面2には整然と細胞列12が形成されているのに対して、P面には乱れた細胞配列13が認められる。

図10はガラスにスパッタリング法により被膜したヒドロキシアパタイトセラミックスの分極していない培地（上側）と分極した培地（中、下側）上で73時間培養した骨芽様細胞の挙動を示す位相差顕微鏡写真で、上側の分極していないO面14の粗い培地に対して、中央のN面2の培地には、緻密に骨芽様細胞が成長しているのに対して、下側のP面4の培地は、ひび割れた状態で骨芽様細胞の増殖は殆ど認められない。

#### 【0019】

図11は分極したストロンチウム水酸アパタイトセラミックスを血清内に5日間浸漬したときの表面の状態を、上からO面、P面、N面の順に、且つ、横方向に左から右に、100倍、200倍、400倍に拡大して示すもので、上側の分極していないO面14には骨細胞やタンパクが雑多に吸着されているのに対して、中央のP面4には、タンパクが吸着され、下側のN面2には骨細胞が吸着されている。このことから、分極セラミックス上のO面、P面、N面の吸着特性の違いを利用して、インプラント材に適宜な吸着特性の分極面を有する分極セラミックスの被膜を施すことによって、薬剤、栄養剤、タンパク等の選択性を付与することができる。

図12は、チタン基板にスパッタリング法により被膜したヒドロキシアパタイトセラミックスを、左端の浸漬前の状態に対して、疑似体液中に、1日浸漬したときの状態を、左から右にP面、O面、N面の順に示すもので、P面にはタンパクと疎らな新生骨様のものが認められるのに対して、N面には多数の新生骨様組織が認められ、O面には、雑多な組織が認められる。

#### 【0020】

スパッタリング法は、真空中で気体分子に高電圧を加えてグロー放電により正イオン化させて高速に加速し、陰極材（ターゲット）であるヒドロキシアパタイトやリン酸カルシウムの粉体やセラミックスに衝突させて、たたき出された粒子を対極にあるチタン基板等に被膜させる方法である。

図13は、チタン基板にバイオミメテック法により被膜したヒドロキシアパタイトセラミックスを、左端の浸漬前の状態に対して、疑似体液中に、7日浸漬したときの状態を、左から右にP面、O面、N面の順に示すもので、P面には痩せた新生骨様のものが認められるのに対して、N面には大きく成長した新生骨様組織が認められ、O面には、その中間の大きさの組織が認められる。

#### 【0021】

図14には、チタン基板にプラズマスプレイ法により被膜したヒドロキシアパタイトセラミックスを、左端の浸漬前の状態に対して、疑似体液中に、1日浸漬したときの状態を、左から右にP面、O面、N面の順に示すもので、P面、O面には痩せた細胞らしきものが認められるにすぎないのに対して、N面には大きく成長した新生骨様組織が認められる。

プラズマスプレイ法は、溶融・照射手段としてアーク放電を用いてセラミックスを溶融又はそれに近い状態で基板上に高速で吹き付けてコーティングする方法である。プラズマの周辺に低温気体を流すとプラズマジェットの中心は数万°Cに達し、ここへヒドロキシアパタイトの数～数十 $\mu\text{m}$ の粒径の粉体をキャリアガスにより毎秒数百メートルの速度で導入すると、照射物は、 $10^4\sim 10^6$ °C/秒の速度で急冷され、ラメラ状のヒドロキシアパタイトセラミックス膜が基板上に形成される。

#### 【0022】

図15には、チタン基板に金属キレート電解法（metal chelate dissociation method）により被膜した針状のヒドロキシアパタイトセラミックスを、左端の浸漬前の状態に対して、疑似体液中に、2日浸漬したときの状態を、左から右にP面、O面、N面の順に示すもので、P面、O面には針状が認められる程度の痩せた細胞らしきものが吸着しているにすぎないのに対して、N面には大きく成長した新生骨様組織が認められる。

図12乃至図15は、汎用法の種々の生体親和コーティングにより被覆されたヒドロキシアパタイト膜について、分極処理することによって、被膜成形方法に係わらず分極効果が得られることを示す実施例である。

なお、発明者は、ヒドロキシアパタイトセラミックス以外の、チタン酸バリウムセラミックス、ストロンチウム水酸アパタイトセラミックス、カルシウム及びストロンチウム固溶水酸アパタイトセラミックス、ニオブ酸リチウムセラミックス、ニオブ酸ナトリウムセラミックス、ニオブ酸カリウムセラミックス、鉛系圧電セラミックスについて、分極処理によって分極効果が得られることを確認している。

#### 【0023】

図16乃至図18は、分極したヒドロキシアパタイトセラミックスの中に蓄えられた分極エネルギーを示す図面で、加熱することによって、分極セラミックスに蓄積されていたエネルギーが熱刺激電流として解放されるのを測定することによって、分極セラミックス中に分極により蓄積されていたエネルギー（分極エネルギー）を検出したものである。

図16は、水蒸気雰囲気内で $300^{\circ}\text{C}$ 、 $2000\text{V}/\text{cm}$ 、1時間の条件で分極したヒドロキシアパタイトセラミックスの分極エネルギーを示す図面で、蓄積された熱刺激電流のピーク値は約 $5000\text{pA}$ （ピコアンペア）である。

#### 【0024】

図17は、水蒸気雰囲気内で $350^{\circ}\text{C}$ 、 $1000\text{V}/\text{cm}$ 、1時間の条件で分極したヒドロキシアパタイトセラミックスの分極エネルギーを示す図面で、蓄積された熱刺激電流のピーク値は約 $5200\text{pA}$ （ピコアンペア）である。

図18は、水蒸気雰囲気内で $400^{\circ}\text{C}$ 、 $1000\text{V}/\text{cm}$ 、1時間の条件で分極したヒドロキシアパタイトセラミックスの分極エネルギーを示す図面で、蓄積された熱刺激電流のピーク値は約 $19000\text{pA}$ （ピコアンペア）を越えるものである。

これらの分極条件は、分極すべきセラミックスの材質によって種々に異なる条件が最適条件となるが、この最適条件は、通常の実験的手法により得られるところである。ここでは、図18から、図16、図17に比較して、ヒドロキシアパ

タイトセラミックスの分極条件は、水蒸気雰囲気内で400°C、1000V/cm、1時間が最適条件といえる。

【0025】

【発明の効果】

以上の通り、本発明に係るセラミックスを分極処理してなるセラミックス表面のN面側には、骨芽細胞が増殖し骨形成が迅速に行われるため、分極処理してなるセラミックスの粉体やセラミックスコーティング膜を骨充填材や人工骨に施すことにより、骨修復が迅速に行われることとなり、また、チタン等の金属やポリマーの表面を生体親和性のセラミックで被覆した整形外科や歯科用のインプラント材を分極処理して用いることにより、同様に、分極処理してなるセラミックス表面のN面側には、骨芽細胞が増殖し骨形成が迅速に行われ修復機能が増大する。

また、生体内において、分極処理してなるセラミックス表面のN面は、生体細胞や組織を誘導し、生体細胞、免疫細胞、リンパ球が増殖し、細胞組織や神経細胞が活性化し、種々の組織や細胞を再生、増殖することができる。

【0026】

従って、従来のポリマーやガラス製の細胞培養器では材質の溶出等の問題があったが、これに生体親和性のセラミックスのコーティング膜を施し、分極したものをを用いることにより、増殖促進効果の高い細胞及び組織培養器材とすることができる。

また、分極処理してなるセラミックス表面のN面は、バクテリア又はウイルスを誘導し、増殖し、活性化することができるから、増殖促進効果の高いバクテリア又はウイルスの培養器材とすることができる。

また、分極処理してなるセラミックス表面のP面側においては、バクテリア、ウイルス、菌類等は、減退又は不活性化するから、また、菌類等の種類によっては逆の挙動を示すものもあるから、分極処理してなるセラミックス表面のP面とN面を使い分けて、抗菌食器や種々の抗菌器材を製作することができる。

【0027】

また、分極処理してなるセラミックスの表面には、N面とP面とその境界の極



性のないO面とが存在するから、N、O、Pの各面の吸着特性の違いを利用して薬剤、栄養剤、タンパク等の選択吸着を行うことができ、或る溶液に含浸又は組織に埋入することにより、各面に異なる薬剤、栄養剤、タンパク等を吸着させて選別できると共に、特定の薬剤等の存在を検出するセンサーとして用いることができる。

従って、セラミックスを分極処理してなるセラミックス表面のN面側又はP面側において細胞、バクテリア、ウイルス、菌類等の生体を増殖、減退、活性化又は不活性化等の制御をすることを特徴とする生体制御方法と制御材料を提供することができる効果がある。

#### 【0028】

また、分極処理してなるセラミックスの粉体は、化学反応性が高いから、従来の歯科用セメントや整形外科用セメントよりも迅速に硬化し、且つ、高強度である。従って、分極処理してなるセラミックスの粉体を単独、若しくは従来のセメント材料等に混合して使用することによって、迅速に硬化し、且つ、高強度の優れたセメント材料を提供することができることとなる。

また、本発明によれば、針状のセラミックス粉体は、その形状が細長い分だけからみが良くなるから、歯科用セメントや整形外科用セメントとして補強効果の高いセメント材料となる。

また、本発明は、生体親和性のセラミックスを水蒸気雰囲気内で300～700℃の状態、120～4000V/cmの電圧で分極処理して、分極処理時間と、蓄積エネルギーの関係で好ましい生体材料を提供する効果がある。

#### 【図面の簡単な説明】

- 【図1】 本発明の原理説明図。
- 【図2】 本発明の原理説明図。
- 【図3】 本発明の一実施例の一実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図4】 本発明の一実施例の他の実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図5】 本発明の一実施例の他の実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図6】 本発明の一実施例の他の実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図7】 本発明の一実施例の他の実施態様を示す顕微鏡写真図。

- 【図 8】 本発明の一実施例の他の実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図 9】 本発明の一実施例の他の実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図 10】 本発明の他の実施例の一実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図 11】 本発明の他の実施例の他の実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図 12】 本発明の他の実施例の一実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図 13】 本発明の他の実施例の他の実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図 14】 本発明の他の実施例の一実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図 15】 本発明の他の実施例の他の実施態様を示す顕微鏡写真図。
- 【図 16】 本発明の一実施例の分極エネルギーを示す実測図。
- 【図 17】 本発明の他の実施例の分極エネルギーを示す実測図。
- 【図 18】 本発明の他の実施例の分極エネルギーを示す実測図。

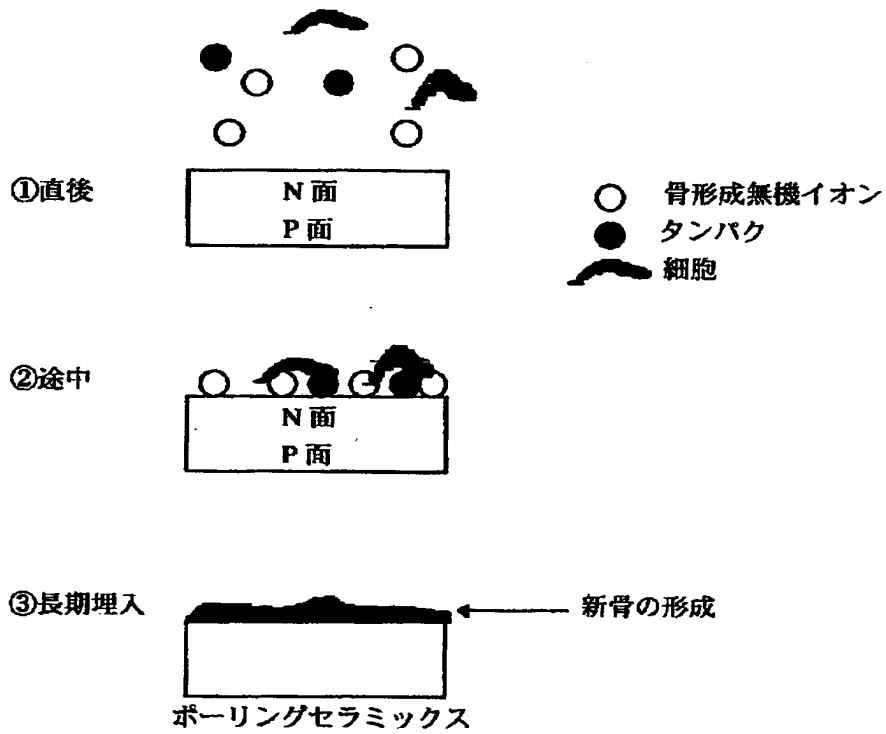
【符号の説明】

- 1 分極したセラミックス（のあったところ）
- 2 N 面
- 3 新生骨
- 4 P 面
- 5 結合組織様の細胞
- 6 骨芽細胞
- 7 骨髄
- 8 チタン酸バリウムセラミックス（のあったところ）
- 9 皮質骨
- 10 増殖細胞
- 11 肝臓組織
- 12 細胞列
- 13 乱れた細胞配列
- 14 O 面

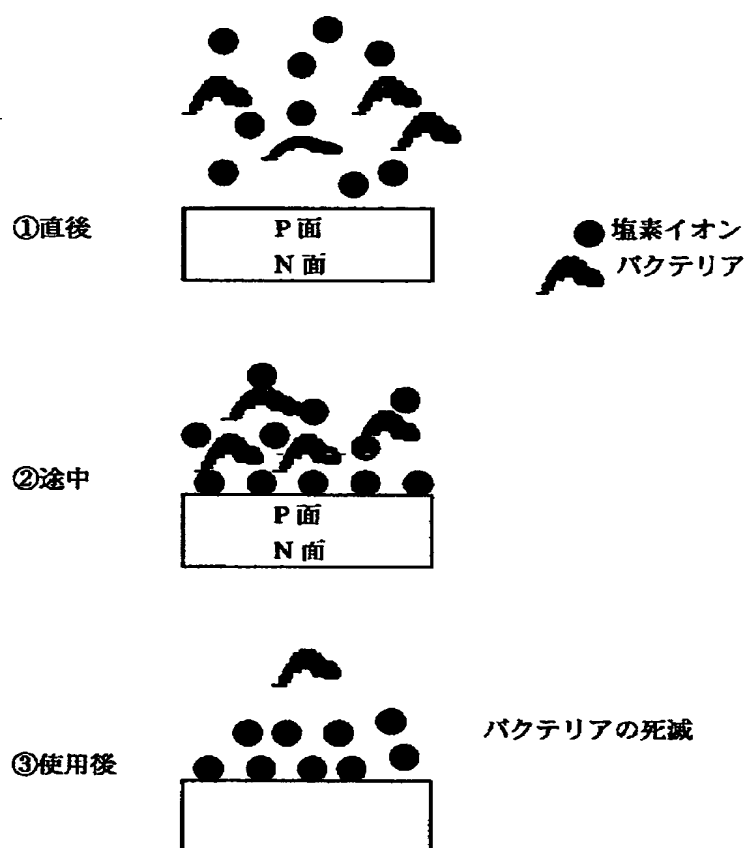
【書類名】

図面

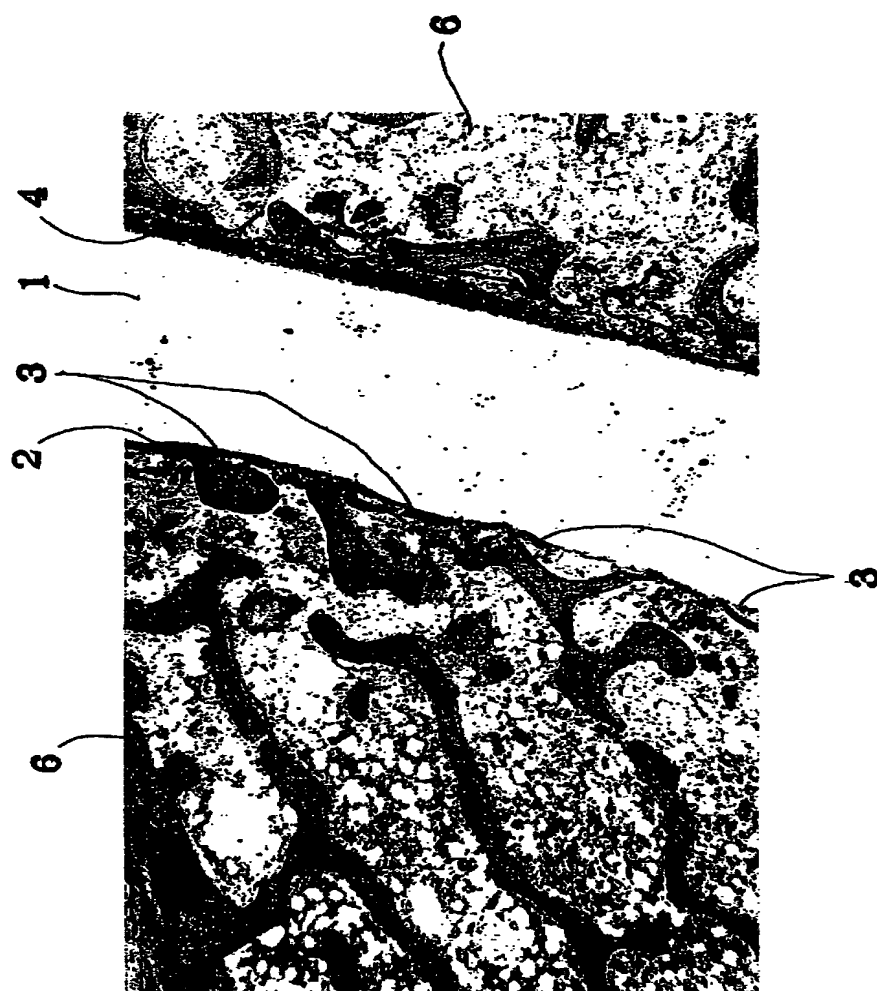
【図 1】



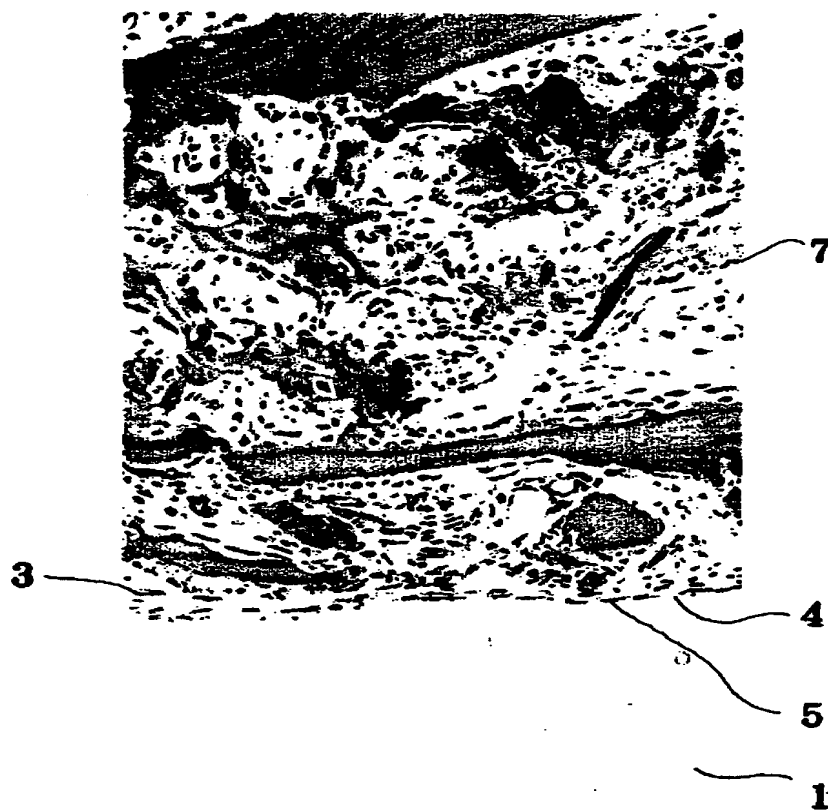
【図 2】



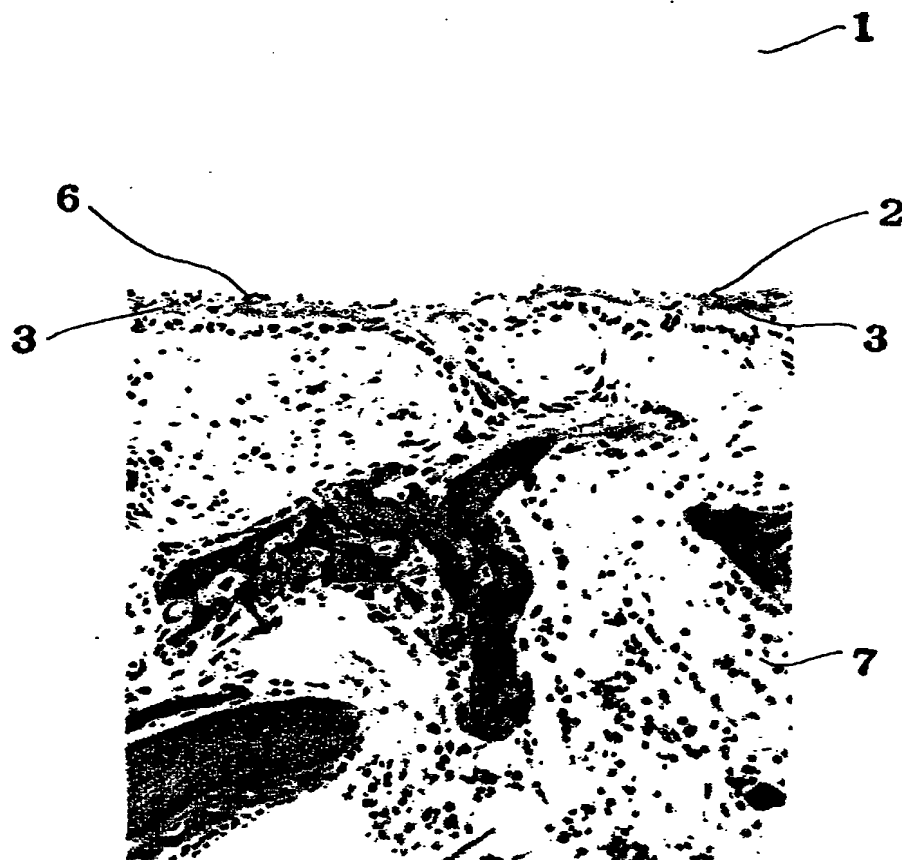
【図 3】



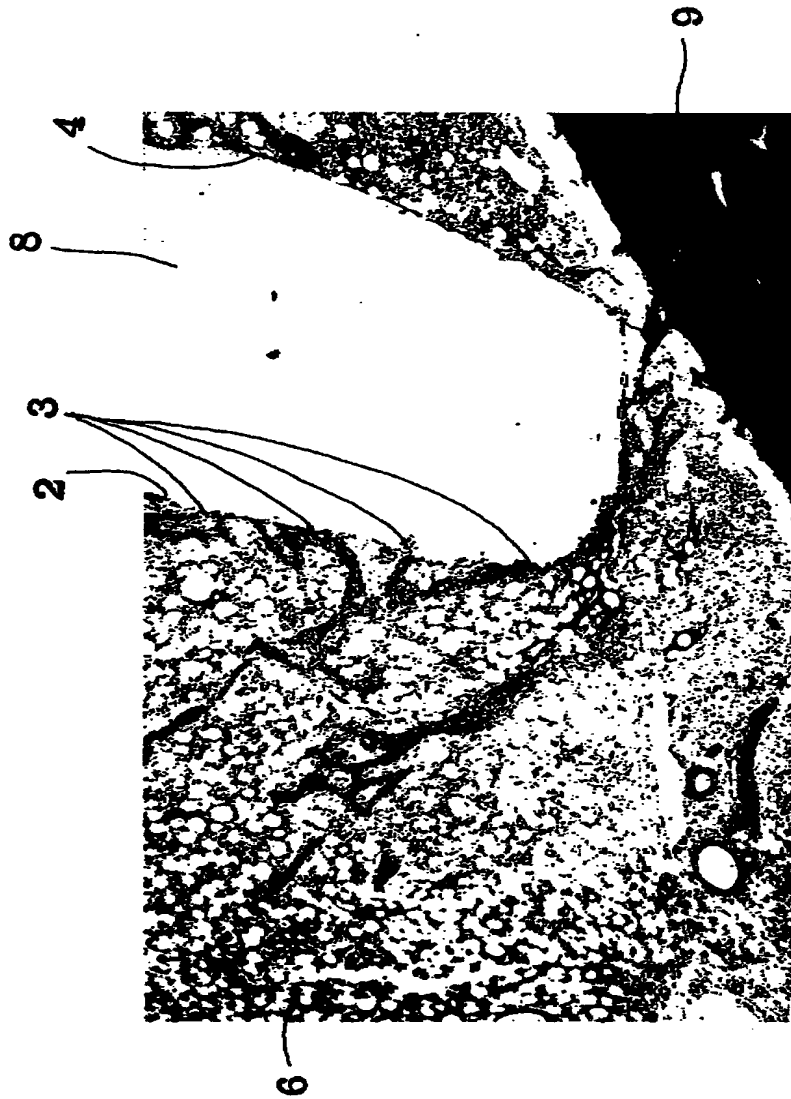
【図4】



【図 5】

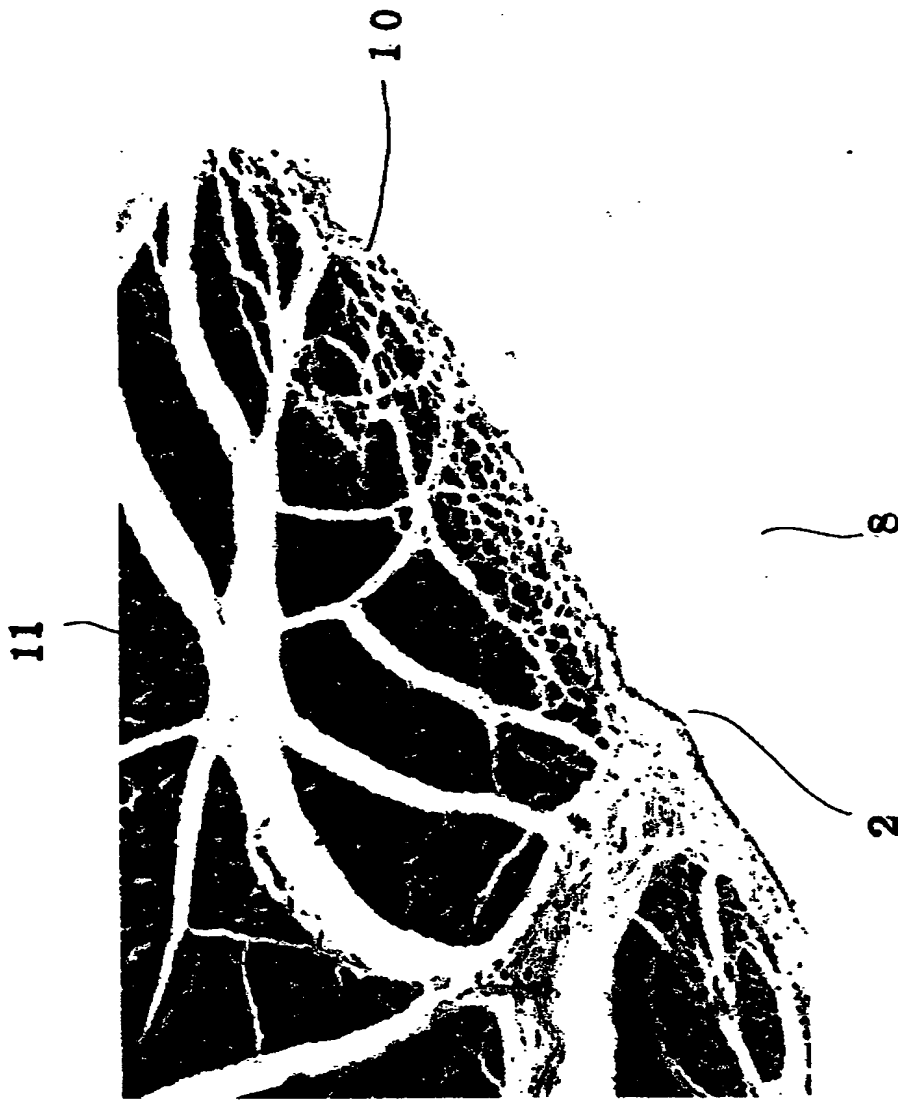


【図 6】

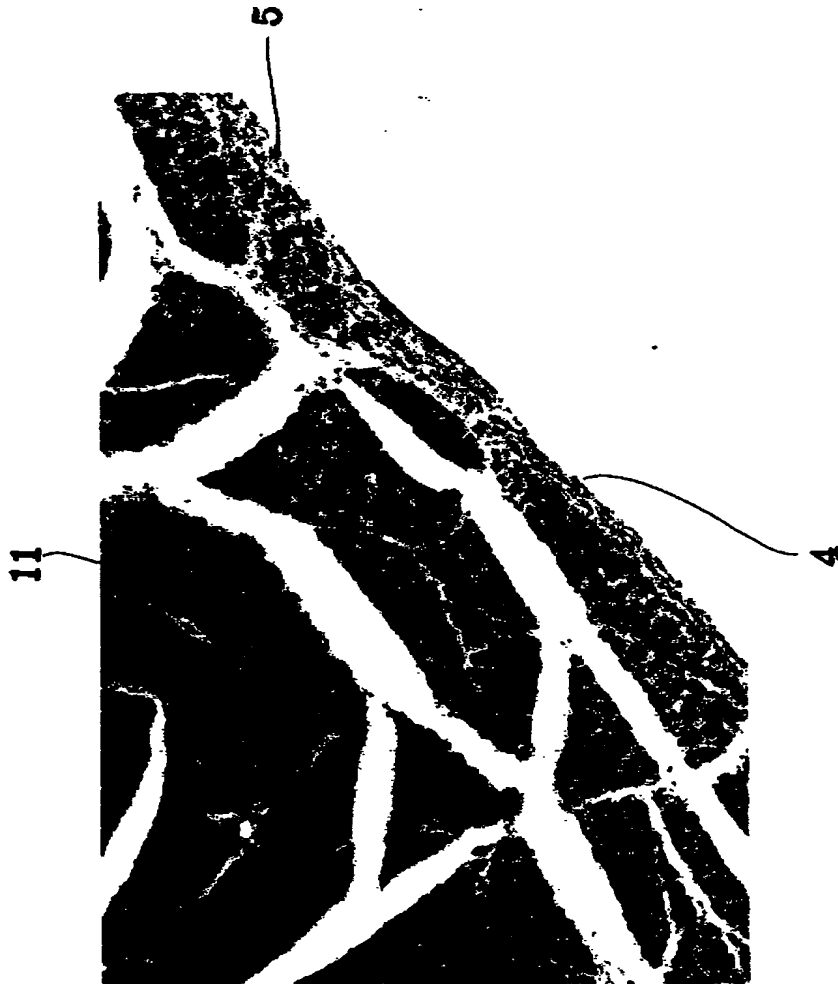




【図 7】



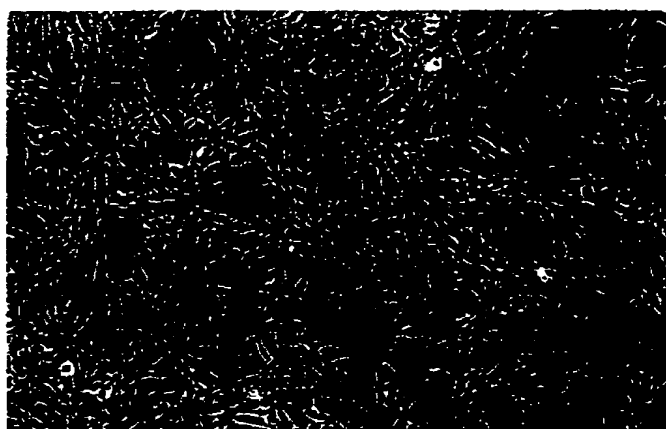
【図 8】



【图9】

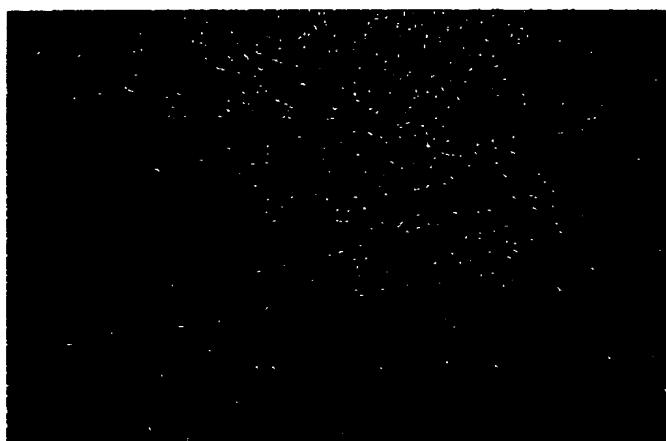


【図 1 0】



14

Control (Cell culture dish)



2

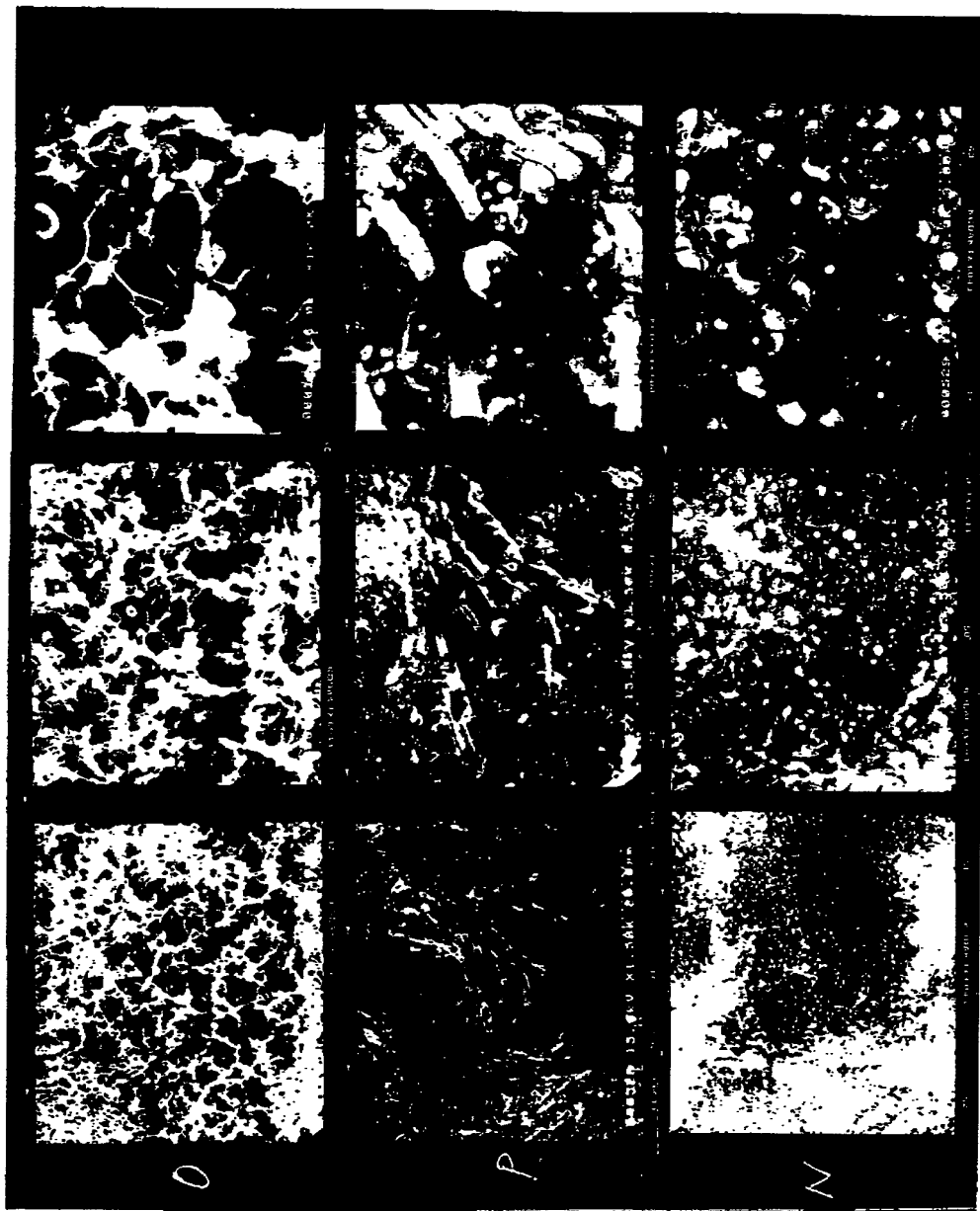
Negatively charged surface



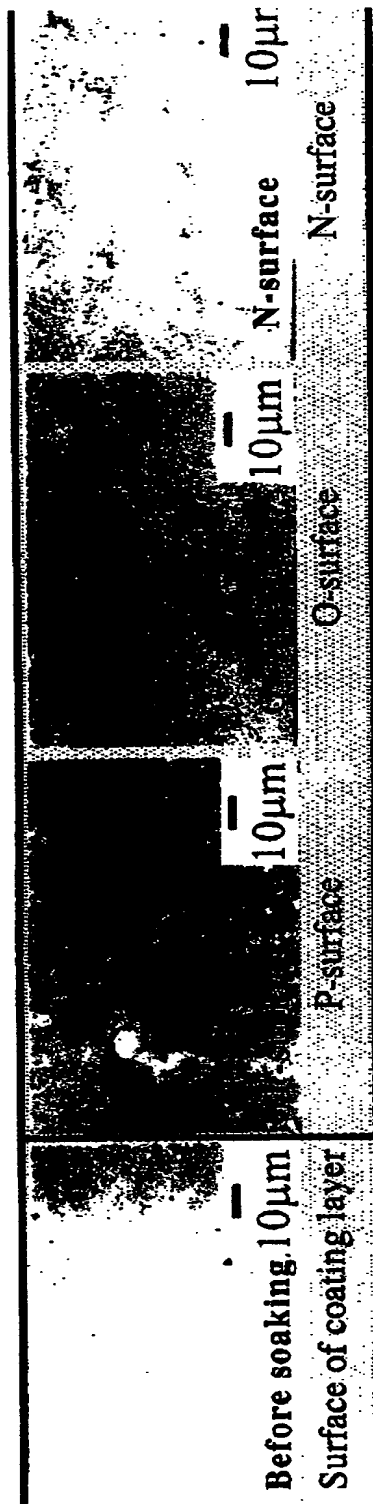
4

Positively charged surface

【図 11】



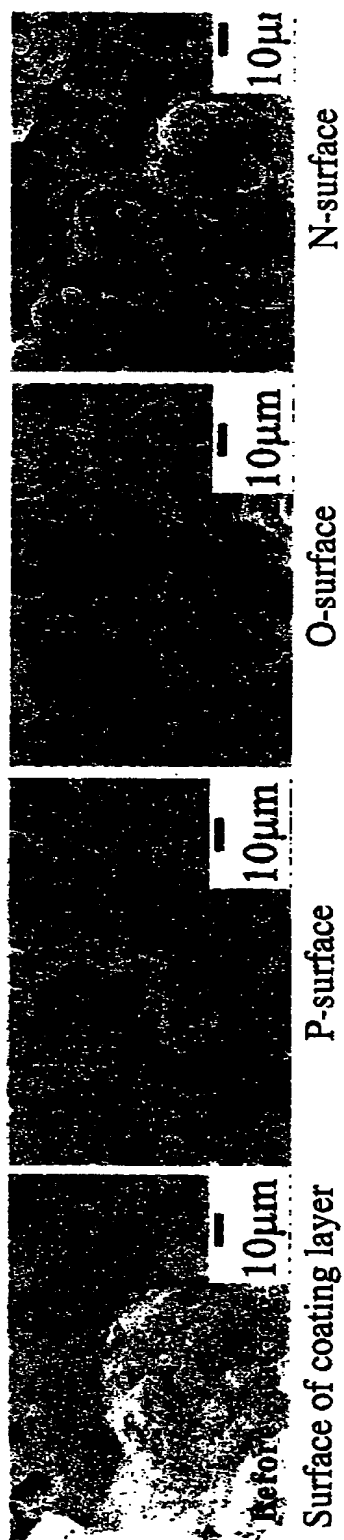
【図 1 2】



【図 13】

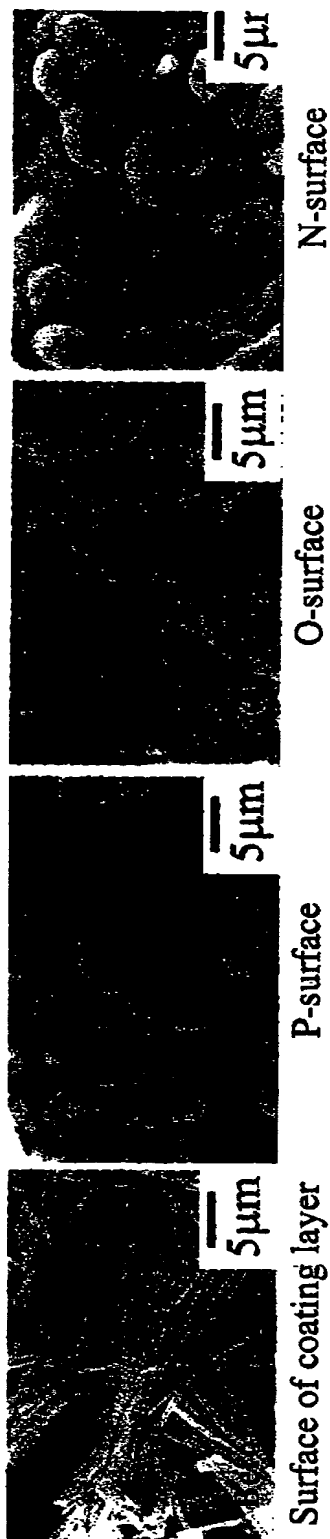


【図 1 4】

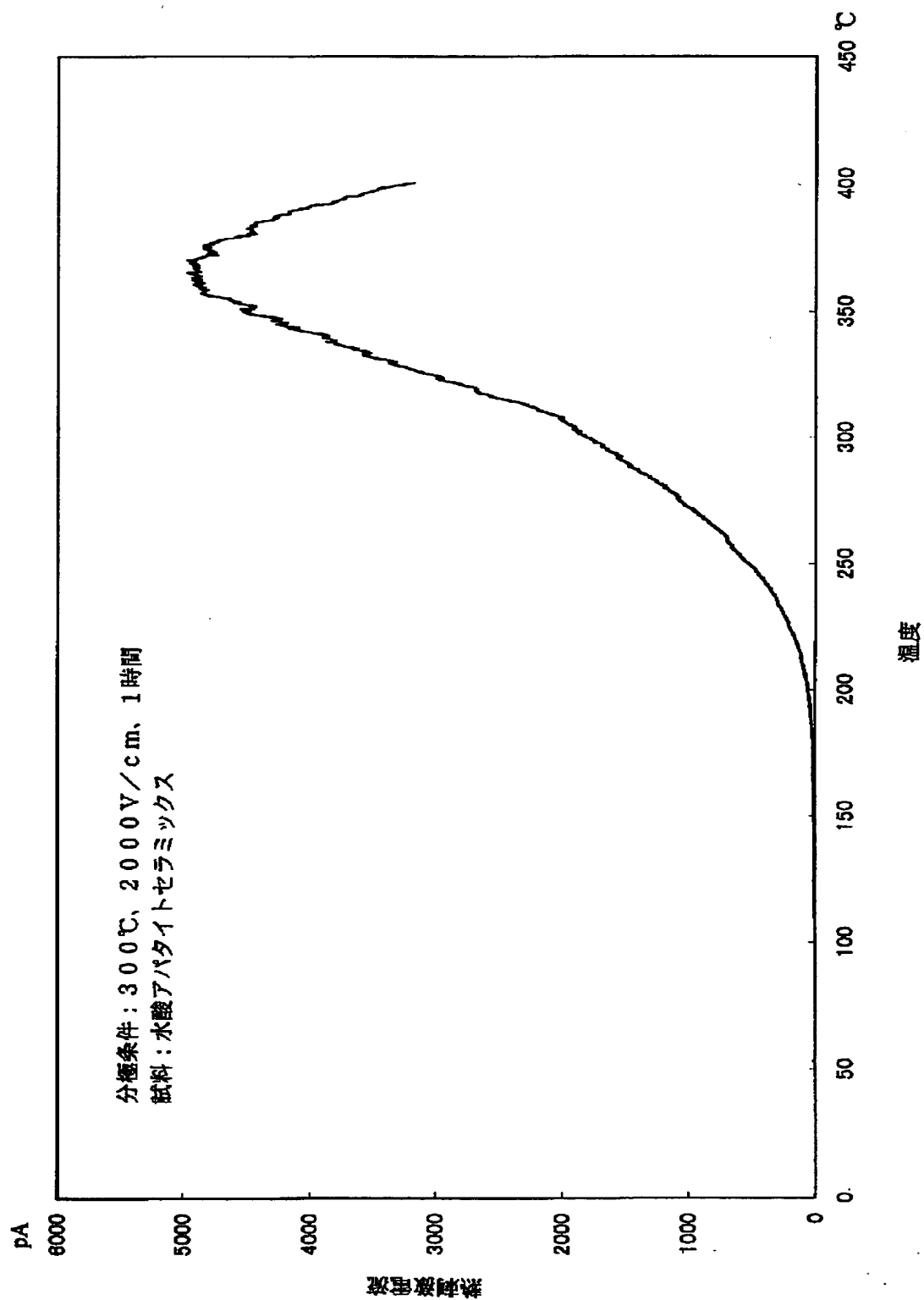




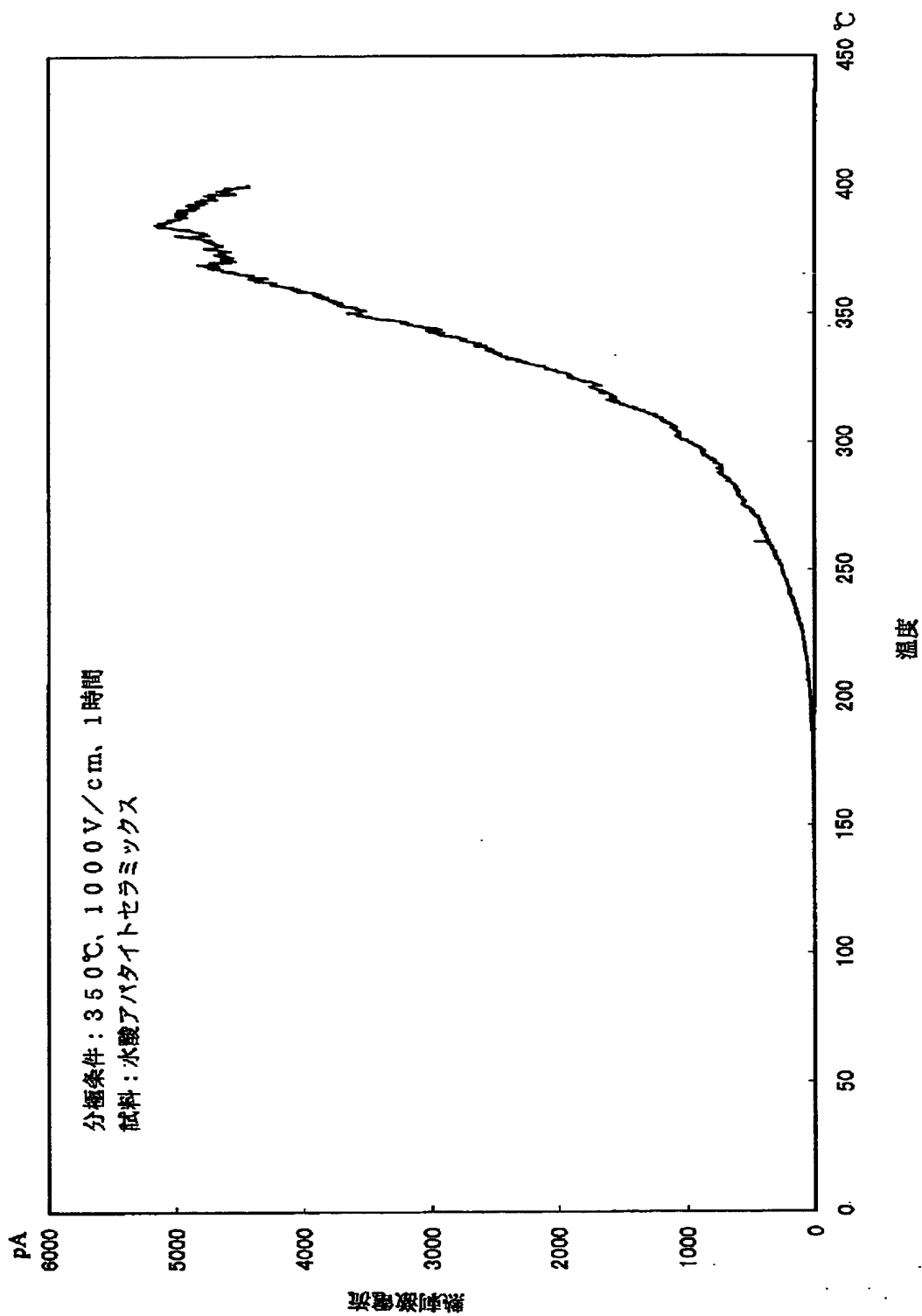
【図 1 5】



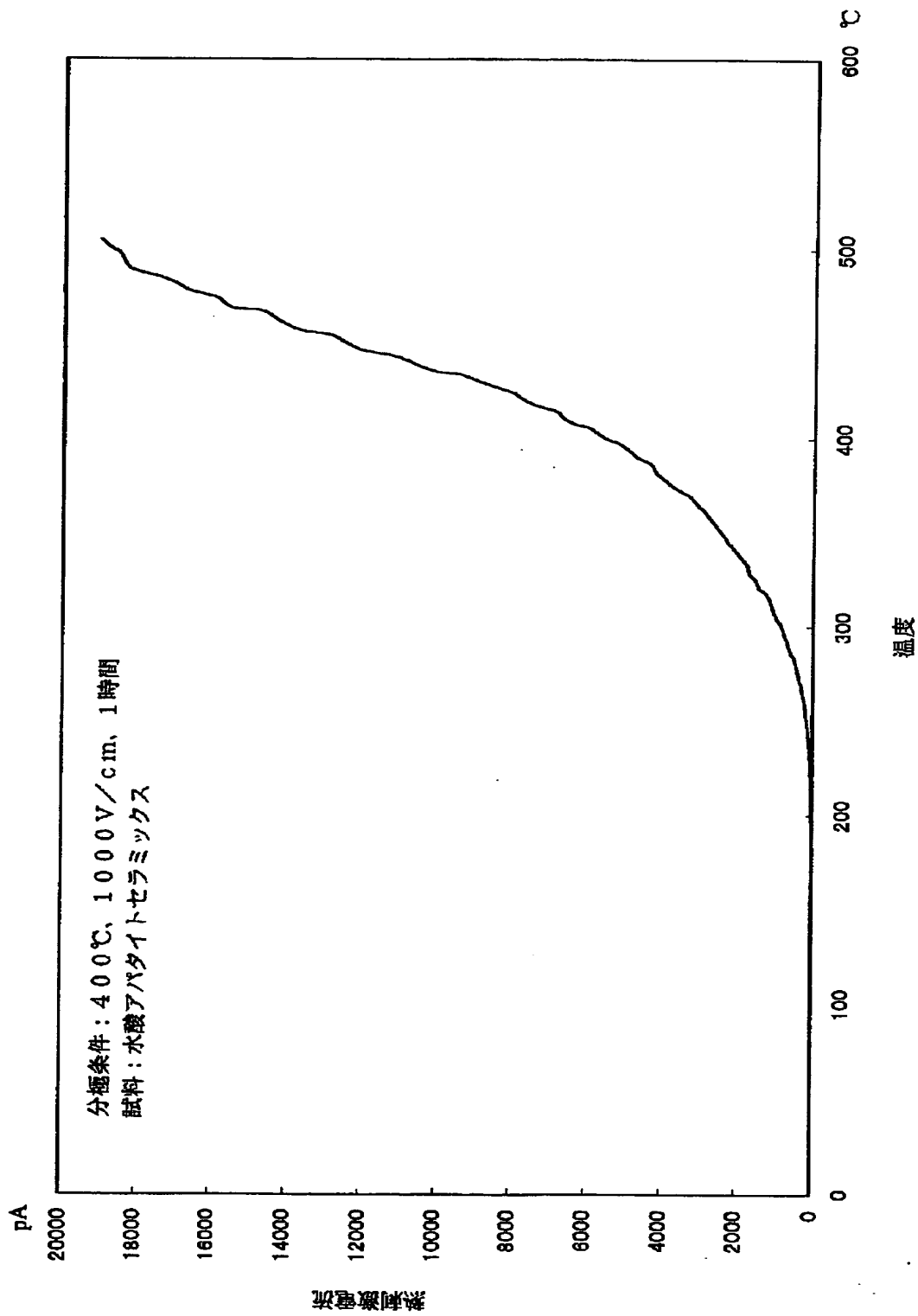
【図 16】



【図 17】



【図 18】



【書類名】

要約書

【要約】

【課題】 生体細胞や組織の増殖、活性、培養、抗菌等、医歯学、生化学的用途、タンパク等の選択吸着、骨補填用、歯科用等のインプラント材料、セメント材料等の生体制御方法とその材料を提供する。

【解決手段】 セラミックスを分極処理してなるセラミックス表面のN面側又はP面側において細胞、バクテリア、ウイルス、菌類等の生体を増殖、減退、活性化又は不活性化、タンパク等の選択吸着材料、骨補填用、歯科用等のインプラント材料、セメント材料等の制御をすることを特徴とする生体制御方法とその材料。

【選択図】

図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第077089号
受付番号	59900259750
書類名	特許願
担当官	茨田 幸雄 6051
作成日	平成11年 4月16日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	597078695
【住所又は居所】	東京都八王子市南大沢1-22-13-801
【氏名又は名称】	山下 仁大

【代理人】

申請人

【識別番号】	100077872
【住所又は居所】	東京都千代田区神田淡路町2-21 淡路町広瀬ビル2階

【氏名又は名称】	平山 洲光
----------	-------

【代理人】

【識別番号】	100075188
【住所又は居所】	東京都千代田区神田淡路町2-21 淡路町広瀬ビル2階

【氏名又は名称】	菊池 武胤
----------	-------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [597078695]

1. 変更年月日 1997年 5月22日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 東京都八王子市南大沢1 22 13 801  
氏 名 山下 仁大
2. 変更年月日 2000年 1月 7日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 東京都杉並区下高井戸4-36-20  
氏 名 山下 仁大